

Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Herstellungsverfahren sowie eine Verwendung des therapeutischen Systems.

Mit der pharmazeutischen Zubereitung zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut wird entweder eine transdermale systemische Wirkung oder eine dermale, lokale Wirkung der abgegebenen Wirkstoffe angestrebt. Das Anhaften auf der Applikationsfläche wird durch Kleber sichergestellt, welche hochviskose, permanent klebende Strukturen ausbilden. Dabei werden Qualitätsmerkmale wie Anfangsklebrigkeit (Tack), Haftvermögen (Adhäsion) und die innere Festigkeit des Haftklebers (Kohäsion) unterschieden.

Die pharmazeutische Zubereitung ist eine wirkstoffhaltige Vorrichtung, die einen oder mehrere Arzneistoffe in einer vorausbestimmbaren Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Ort freigibt. Eine derartige Vorrichtung ist durch ein exaktes Behandlungsprogramm, als Dosierungsprogramm bezeichnet, charakterisiert und wird als therapeutisches System (TS) bezeichnet. Da erfindungsgemäße Systeme als Pflaster auf die Haut geklebt werden, um entweder einen systemischen oder einen lokalen Effekt zu erzielen, spricht man in diesem Zusammenhang von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) oder von dermalen therapeutischen Systemen (DTS).

Die erfindungsgemäße Zubereitung hat einen hohen Wirkungsgrad. Das heißt, die Zubereitung führt zu einer hohen Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen. Die Wirkung kann durch einfache Entfernung der Zubereitung jederzeit abgebrochen werden. Infolgedessen zeichnet sich die Zubereitung auch durch eine Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aus. Die erfindungsgemäße Zubereitung hat weiterhin eine hohe Zuverlässigkeit im Hinblick auf die Befolgung des Therapieplans durch den Patienten (Patientenakzeptanz, sog. compliance), da die Applikationsfrequenz im Vergleich zu konventionellen Arzneiformen stark reduziert ist und Nebenwirkungen selten in Erscheinung treten. Ferner kann die applizierbare Wirkstoffmenge in der Regel vermindert werden. Somit werden dosisabhängige Nebenwirkungen ebenfalls reduziert oder vermieden. Daraus resultiert eine erhöhte Therapiesicherheit.

Üblicherweise umfaßt ein wirkstoffhaltiges System, TTS oder DTS, einen Aufbau mit mehreren Schichten, umfassend wenigstens eine Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Reservoirschicht, eine für deren Inhaltsstoffe impermeable Rückschicht und eine vor Applikation auf der Haut abzulösende Schutzschicht.

Dabei besteht die Reservoirschicht in aller Regel aus einem Wirk- und/oder Hilfsstoff enthaltenden amorphen Polymer. Neben einer Anzahl vorteilhafter Eigenschaften des Polymers, insbesondere im Hinblick auf ihre Verwendung als Pflaster, wie diffusionsbedingte Aufnahme oder Abgabe der Inhaltsstoffe, oder ihre Flexibilität bei Anpassung an eine vorhandene Körperform am Applikationsort, neigen andererseits amorphe Polymere infolge vergleichsweise nicht ausreichender Kohäsion besonders bei längerer Lagerung im Pflaster zu kaltem Fluß.

Während bei rein kristallinen Stoffen die Molekularbewegung mit steigender Temperatur beim Schmelzpunkt sprunghaft

von einem relativ niedrigen Niveau auf ein hohes Niveau ansteigt, verhalten sich amorphe Polymere, wie beispielsweise Kleber, anders.

Die Molekularbewegung nimmt mit steigender Temperatur in mehreren, meist 5 verschiedenen, reversiblen Stufen zu. Im einzelnen werden fünf Viskoelastizitätsbereiche als Glaszustand (hart; niedrigste Temperatur), Lederzustand (Wendepunkt = Glasübergangstemperatur (T_g) = Temperatur, bei der ein Polymer vom festen Glaszustand in den kautschukelastischen Zustand übergeht), kautschukelastischer Zustand, kautschukelastisches Fließen und viskoser Zustand (höchste Temperatur) bezeichnet.

Der Übergang vom Glaszustand in den kautschukartigen Zustand ist begleitet von einer deutlichen Änderung der physikalischen Eigenschaften wie spezifisches Volumen, Elastizitätsmodul, Wärmekapazität, thermomechanische Eigenschaften und Brechungsindex. Der Schmelzpunkt (T_m ; festes und flüssiges Polymer im Gleichgewicht) amorpher Polymere ist durch teilkristalline Polymerbereiche definiert. Hierbei liegt T_g immer niedriger als T_m .

Man unterscheidet:

Polymere, die sich bei Raumtemperatur (T_a) im festen Glaszustand befinden, mit $T_g, T_m > T_a$. Beispiele sind isotaktisches Polystyrol: $T_g = 85\text{ °C}$ / $T_m = 240\text{ °C}$; Polyethylenterephthalat: $T_g = 69\text{ °C}$ / $T_m = 265\text{ °C}$; Polyhexamethylenadipamid: $T_g = 53\text{ °C}$ / $T_m = 265\text{ °C}$; Polytetrafluorethylen: $T_g = 126\text{ °C}$ / $T_m = 325\text{ °C}$.

Polymere, die sich im weichen kautschukähnlichen Zwischenzustand befinden, ($T_m > T_a > T_g$). Beispiele sind Niederdruckpolyethylen: $T_g = -70\text{ °C}$ / $T_m = 139\text{ °C}$; isotaktisches Polypropylen: $T_g = -18\text{ °C}$ / $T_m = 186\text{ °C}$.

Polymere, die sich im flüssigen viskosen Zustand befinden ($T_a > T_m, T_g$; Beispiele sind Polydimethylsiloxan:

$T_g = -121\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $T_m = -40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1,4-cis-Polybutadien: $T_g = -95\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $T_m = 2\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Hieraus läßt sich ableiten, daß die Kohäsion und somit kalter Fluß eines Klebers mit hochviskosen, permanent klebenden Polymerstrukturen ausschlaggebend von der Glasübergangstemperatur der eingesetzten Polymere beeinflusst wird.

Kalter Fluß umschreibt eine Materialeigenschaft. Die davon betroffenen Materialien beginnen während der Lagerung zu fließen ohne speziellen Einflüssen ausgesetzt zu sein und können demzufolge als hochviskose Flüssigkeiten betrachtet werden.

Es ist aus der Praxis bekannt, daß TTS und DTS oftmals zu kaltem Fluß neigen. Dieser führt dazu, daß ein Pflaster während seiner Lagerung mit dem Primärpackmittel verklebt und nachfolgend nur noch schwer entnommen werden kann. Ein weiteres Problem besteht darin, daß Pflaster mit kaltem Fluß nach ihrer Applikation schwarze Ränder, Kleberrückstände, auf der Applikationsfläche hinterlassen, die sich teilweise nur unter intensiven Reinigungsmaßnahmen entfernen lassen.

WO 86/00814 sowie US 5,186,938 beschreiben die Möglichkeit, kalten Fluß von Glyceroltrinitrat enthaltenden, selbstklebenden, von Polyacrylsäure abgeleiteten Polymeren dadurch zu verbessern, daß die Polymere quervernetzt werden. Zur Quervernetzung werden beispielsweise divalente Metallionen oder Melamin eingesetzt. Dadurch entsteht ein kohärentes Netzwerk, welches wesentlich weniger zu kaltem Fluß neigt als das Ausgangspolymer. Eine Vernetzung, die sich positiv auf die Kohäsion auswirkt, hat aber einen negativen Einfluß auf die Klebrigkeit, welche sich dadurch verschlechtert.

Letzteres ist eine allgemeingültige Faustregel. Die Erfinder des bekannten Verfahrens versuchen das Problem dadurch zu lösen, daß sie das Agens, welches die Quervernetzung bewirkt, nur in einer relativ geringen Menge einsetzen, um eine Mindestklebrigkeit zu gewährleisten. Das Problem an der geschilderten Vorgehensweise besteht darin, daß der Grad der Quervernetzung exakt eingestellt werden muß, um optimale Systemeigenschaften zu gewährleisten.

Um nicht von der durch den Grad der Quervernetzung bedingten Empfindlichkeit der Kohäsion und Klebrigkeit abhängig zu sein, wird mit EP 0 856 311 A1 und DE 197 06 824 C1 eine andere Vorgehensweise vorgeschlagen. Um die Kohäsion der Matrix zu verbessern, ohne die Klebkraft auf der Haut zu reduzieren, werden Systeme vorgeschlagen, die aus mindestens zwei Schichten bestehen. Das Besondere hierbei ist, daß die Schichten zwar die gleiche Polymerzusammensetzung und die gleiche Konzentration an gelösten Inhaltsstoffen aufweisen, sich aber im Grad ihrer Quervernetzung unterscheiden. Während eine Schicht mit niedrigerem Quervernetzungsgrad die Hauthaftung gewährleistet, reduziert eine andere Schicht mit höherem Quervernetzungsgrad den kalten Fluß. Die Quervernetzung erfolgt in bekannter Weise, beispielsweise durch Zusatz von Metallionen oder reaktiven Reagenzien sowie durch Elektronenbestrahlung oder Bestrahlung mit UV-Licht.

Eine andere Möglichkeit zur Verbesserung der Kohäsion ist aus DE 40 20 144 C2 bekannt. Diese beschreibt eine Möglichkeit, den kalten Fluß ohne Einsatz von Reagenzien zur Quervernetzung zu verbessern. Hierzu wird dem selbstklebenden Basispolymer ein weiteres, nichtklebendes, aber filmbildendes Polymer zugesetzt. Das filmbildende Polymer, welches in der Regel durch ein hohes Molekulargewicht charakterisiert

ist, ergibt eine wesentliche Verbesserung der Kohäsion des Systems.

Die beschriebenen Verfahren zur Verbesserung der Kohäsion sind nur bedingt anwendbar. Beispielsweise sind nicht alle klebenden und damit zur Herstellung von selbstklebenden TTS bzw. DTS geeigneten Polymere quervernetzbar. Auch die Zumischung von kohäsionsverbessernden Polymeren ist aus Kompatibilitätsgründen nicht immer möglich.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Verbesserung der Kohäsion zwecks deutlicher Reduzierung des kalten Flusses bereitzustellen, welches die bisher beobachteten Schwierigkeiten und technischen Grenzen wenigstens größtenteils überwindet und zu einer hohen Bioverfügbarkeit der enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe führt.

Die Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch einen geschichteten Aufbau des TTS bzw. DTS gelöst.

Hierbei unterscheiden sich die verschiedenen Schichten durch ihre Glasübergangstemperatur (T_g). Die Schicht(en) mit der (den) höheren Glasübergangstemperatur(en) führt (führen) zu einer Verbesserung der Kohäsion des gesamten Systems. Demzufolge ist der kalte Fluß reduziert, so daß das Problem, daß die TTS bzw. DTS während der Lagerung mit dem Primärpackmittel verkleben sowie nach ihrer Applikation schwarze Ränder infolge Kleberrückständen auf der Applikationsfläche hinterlassen, nicht mehr in Erscheinung tritt bzw. stark reduziert ist. Ferner werden Inkompatibilitäten dadurch vermieden, daß die eingesetzten Polymere in unterschiedlichen Schichten vorliegen und so ihre Interaktion im wesentlichen auf die Grenzflächen beschränkt bleibt. In

günstig n Fällen kann dabei auf eine Quervernetzung verzichtet werden.

Weitere Ausgestaltungen der Erfindung sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen.

Dabei kann eine der Schichten zugleich als Steuerungsmittel für die Wirkstofffreigabe ausgebildet sein.

Weiterhin sieht das Verfahren nach der Erfindung vor, daß zumindest eine der Schichten als Wirkstoffreservoir ausgebildet und angeordnet ist.

Schließlich umfaßt ein Verfahren zur Herstellung des therapeutischen Systems die Schritte, daß wenigstens zwei polymerhaltige Schichten aufeinander laminiert werden, wobei die Schichten Polymere enthalten, die sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

Eine Verwendung des therapeutischen Systems nach der Erfindung dient zur topischen oder transdermalen Abgabe von Wirkstoffen an die Haut eines Organismus.

Eine beispielhafte, schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Systems ist aus der Figur 1 erkennbar.

Darin ist ein Ausführungsbeispiel gezeigt, welches aus fünf Schichten (a bis e) besteht. Die Schichten sind:

- a) Rückschicht
- b) Matrix 1a mit einem als Tg1 gekennzeichneten Polymer,
- c) Matrix 2 mit einem als Tg2 gekennzeichneten Polymer,
- d) Matrix 1b mit einem als Tg1 gekennzeichneten Polymer,
- e) Schutzschicht, ablösbar, wobei $Tg2 > Tg1$ ist.

Beispiel:

Zur Bereitung der Matrix 1a wurden 25,0 g eines Polymers auf der Basis der Methacrylsäure (Eudragit® L100) in 16,1 g Ethanol gelöst. Nach der vollständigen Auflösung des Methacrylsäurepolymers wurden zu dieser Vorlösung die Wirk-

stoffe Estradiol (925,0 mg) und Norethisteronacetat (5,25 g) gegeben und erneut gerührt, bis die Wirkstoffe aufgelöst waren. Danach wurden nacheinander 38,84 g einer Kleberlösung (Lösung eines selbstklebenden Polymers auf der Basis von Polyacrylsäureestern in Ethylacetat, 51,0 Gew.-%; Durotak[®] 387-2287), 11,50 g eines Klebrigkeit vermittelnden Harzes (Hercolyn[®] D), 7,5 g Glycerin sowie 6,0 g einer Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat (4 Gew.-%) gegeben und nachfolgend homogenisiert. Die resultierende Masse hatte einen Feststoffgehalt von 45 Gew.-%. Diese Masse wurde sodann auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN100) mittels Filmziehgerät in einer Schichtdicke von 250 µm aufgetragen und unter definierten Bedingungen getrocknet (30 min bei 50 °C). Der getrocknete Film wurde mit einer flexiblen Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN15) abgedeckt, welche die spätere Rückschicht darstellte. Die Matrix 1b wurde in analoger Weise gefertigt mit dem Unterschied, daß die abschließende Abdeckung mit einer flexiblen Polyesterfolie ausgesetzt wurde. Zur Bereitung der Matrix 2 wurden zuerst 30,0 g eines hochmolekularen Polymers auf der Basis von Methacrylsäureester (Plastoid[®] B) in Ethylacetat gelöst, so daß eine 30 Gew.-%ige Lösung resultierte. Diese Lösung wurde auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN100) mittels Filmziehgerät in einer Schichtdicke von 250 µm aufgetragen und unter definierten Bedingungen getrocknet (30 min bei 50 °C).

Nach Vorliegen der getrockneten Matrices wurde von der Matrix 1a die silikonisierte Polyesterfolie entfernt und auf die Matrix 2 kaschiert. Anschließend wurde die silikonisierte Polyesterfolie von der Matrix 2 entfernt und mit der Matrix 1b kaschiert. Es resultierte in System, umfassend die Schichten: a) Rückschicht (Hostaphan[®] RN15), b) Matrix

1a, c) Matrix 2, d) Matrix 1b und e) Schutzfolie (Hostaphan® RN100). Das System ist schematisch in Fig. 1 wiedergegeben.

Zur Beurteilung des kalten Flußes wurde die genannte Formulierung und eine Formulierung, welche nur die Matrizes 1a und 1b enthielt, unter definierten Bedingungen (40 °C, 75 % relativer Feuchte) eingelagert. Das Laminat ohne Matrix 2 zeigte bereits nach einem Monat starken kalten Fluß. Im Gegensatz dazu war ein solcher bei dem Laminat mit Matrix 2 nicht zu beobachten.

A N S P R Ü C H E

1. Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten, dadurch gekennzeichnet, daß die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

2. Therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten ein hochmolekulares Polymer enthält, welches filmbildende Eigenschaften besitzt.

3. Therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten zugleich als Steuerungsmittel für die Wirkstofffreigabe ausgebildet ist.

4. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten als Wirkstoffreservoir ausgebildet und angeordnet ist.

5. Verfahren zur Herstellung des therapeutischen Systems nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens zwei polymerhaltige Schichten aufeinander laminiert werden, wobei die Schichten Polymere enthalten, die sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

6. Verwendung des therapeutischen Systems nach einem der vorangegangenen Ansprüche zur topischen oder transdermalen Abgabe von Wirkstoffen an die Haut eines Organismus.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf die Haut, enthaltend mindestens zwei polymerhaltige Schichten, dadurch gekennzeichnet, daß die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden. (siehe Figur 1)

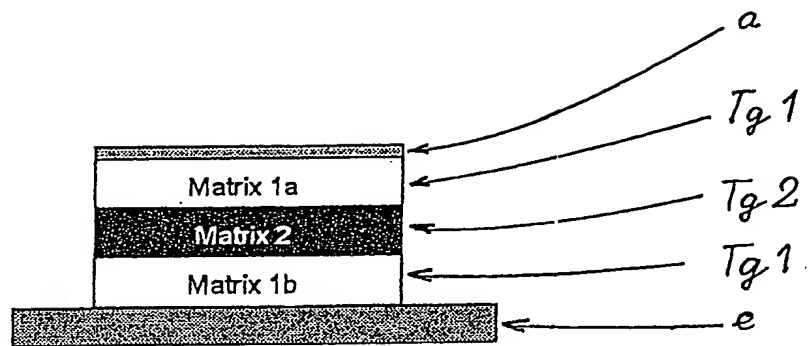


FIG. 1

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 1999/014 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 07900	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25/08/1999
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die Internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

WIRKSTOFFHALTIGES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT MINDESTENS ZWEI POLYMERHALTIGEN SCHICHTEN

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung v n Punkt 5 auf Blatt 1)

Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf die Haut, enthaltend mindestens zwei polymerhaltige Schichten, dadurch gekennzeichnet, dass die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 06 824 C (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 26. März 1998 (1998-03-26) in der Anmeldung erwähnt	1,3-6
Y	das ganze Dokument	2
Y	EP 0 464 573 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 8. Januar 1992 (1992-01-08) das ganze Dokument & DE 40 20 144 A 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt	2
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/04/2001

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 32 31 400 A (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 10. März 1983 (1983-03-10) Ansprüche 11-4,6-8 Seite 9, Zeile 7 - Zeile 23 Seite 21; Beispiel 2 -----	1,3-6

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 6 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07900

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19706824 C	26-03-1998	AU 727257 B	07-12-2000
		AU 6295998 A	09-09-1998
		WO 9836740 A	27-08-1998
		EP 0966273 A	29-12-1999
		NO 993965 A	17-08-1999
EP 464573 A	08-01-1992	DE 4020144 A	09-01-1992
		AT 164769 T	15-04-1998
		CA 2045290 A	26-12-1991
		DE 59108962 D	14-05-1998
		DK 464573 T	11-01-1999
		ES 2116989 T	01-08-1998
		FI 913072 A	26-12-1991
		IE 912181 A	01-01-1992
		JP 2700362 B	21-01-1998
		JP 4230212 A	19-08-1992
		NO 301049 B	08-09-1997
		US 5306503 A	26-04-1994
DE 3231400 A	10-03-1983	JP 1332198 C	14-08-1986
		JP 58035112 A	01-03-1983
		JP 60059208 B	24-12-1985
		JP 1332199 C	14-08-1986
		JP 58035113 A	01-03-1983
		JP 60059209 B	24-12-1985
		GB 2105990 A, B	07-04-1983
		US 5151271 A	29-09-1992

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/13899 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/07900**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. August 2000 (14.08.2000)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 238.8 25. August 1999 (25.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BERTHOLD, Achim**
[DE/DE]; Erfurter Str. 1, 56626 Andernach (DE).

(54) Title: **THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE FOR THE APPLICATION ON THE SKIN
WHICH CONTAINS AT LEAST TWO POLYMEROUS LAYERS**

(54) Bezeichnung: **WIRKSTOFFHALTIGES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR APPLIKATION AUF DER HAUT MIT
MINDESTENS ZWEI POLYMERHALTIGEN SCHICHTEN**

(57) Abstract: The invention relates to a therapeutic system containing an active substance for the application on the skin which contains at least two polymerous layers. Said therapeutic system is characterized in that the polymers used for the individual layers differ in terms of their glass transition temperature.

(57) Zusammenfassung: Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf die Haut, enthaltend mindestens zwei polymerhaltige Schichten, dadurch gekennzeichnet, dass die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

WO 01/13899 A2

Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Herstellungsverfahren sowie eine Verwendung des therapeutischen Systems.

Mit der pharmazeutischen Zubereitung zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut wird entweder eine transdermale systemische Wirkung oder eine dermale, lokale Wirkung der abgegebenen Wirkstoffe angestrebt. Das Anhaften auf der Applikationsfläche wird durch Kleber sichergestellt, welche hochviskose, permanent klebende Strukturen ausbilden. Dabei werden Qualitätsmerkmale wie Anfangsklebrigkeit (Tack), Haftvermögen (Adhäsion) und die innere Festigkeit des Haftklebers (Kohäsion) unterschieden.

Die pharmazeutische Zubereitung ist eine wirkstoffhaltige Vorrichtung, die einen oder mehrere Arzneistoffe in einer vorausbestimmbaren Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Ort freigibt. Eine derartige Vorrichtung ist durch ein exaktes Behandlungsprogramm, als Dosierungsprogramm bezeichnet, charakterisiert und wird als therapeutisches System (TS) bezeichnet. Da erfindungsgemäße Systeme als Pflaster auf die Haut geklebt werden, um entweder einen systemischen oder einen lokalen Effekt zu erzielen, spricht man in diesem Zusammenhang von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) oder von dermalen therapeutischen Systemen (DTS).

Die erfindungsgemäße Zubereitung hat einen hohen Wirkungsgrad. Das heißt, die Zubereitung führt zu einer hohen Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen. Die Wirkung kann durch einfache Entfernung der Zubereitung jederzeit abgebrochen werden. Infolgedessen zeichnet sich die Zubereitung auch durch eine Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aus. Die erfindungsgemäße Zubereitung hat weiterhin eine hohe Zuverlässigkeit im Hinblick auf die Befolgung des Therapieplans durch den Patienten (Patientenakzeptanz, sog. compliance), da die Applikationsfrequenz im Vergleich zu konventionellen Arzneiformen stark reduziert ist und Nebenwirkungen selten in Erscheinung treten. Ferner kann die applizierbare Wirkstoffmenge in der Regel vermindert werden. Somit werden dosisabhängige Nebenwirkungen ebenfalls reduziert oder vermieden.

Daraus resultiert eine erhöhte Therapiesicherheit.

Üblicherweise umfaßt ein wirkstoffhaltiges System, TTS oder DTS, einen Aufbau mit mehreren Schichten, umfassend wenigstens eine Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthaltende Reservoirschicht, eine für deren Inhaltsstoffe impermeable Rückschicht und eine vor Applikation auf der Haut abzulösende Schutzschicht.

Dabei besteht die Reservoirschicht in aller Regel aus einem Wirk- und/oder Hilfsstoff enthaltenden amorphen Polymer. Neben einer Anzahl vorteilhafter Eigenschaften des Polymers, insbesondere im Hinblick auf ihre Verwendung als Pflaster, wie diffusionsbedingte Aufnahme oder Abgabe der Inhaltsstoffe, oder ihre Flexibilität bei Anpassung an eine vorhandene Körperform am Applikationsort, neigen andererseits amorphe Polymere infolge vergleichsweise nicht ausreichender Kohäsion besonders bei längerer Lagerung im Pflaster zu kaltem Fluß.

Während bei rein kristallinen Stoffen die Molekularbewegung mit steigender Temperatur beim Schmelzpunkt sprunghaft

von einem relativ niedrigen Niveau auf ein hohes Niveau ansteigt, verhalten sich amorphe Polymere, wie beispielsweise Kleber, anders.

Die Molekularbewegung nimmt mit steigender Temperatur in mehreren, meist 5 verschiedenen, reversiblen Stufen zu. Im einzelnen werden fünf Viskoelastizitätsbereiche als Glaszustand (hart; niedrigste Temperatur), Lederzustand (Wendepunkt = Glasübergangstemperatur (T_g) = Temperatur, bei der ein Polymer vom festen Glaszustand in den kautschukelastischen Zustand übergeht), kautschukelastischer Zustand, kautschukelastisches Fließen und viskoser Zustand (höchste Temperatur) bezeichnet.

Der Übergang vom Glaszustand in den kautschukartigen Zustand ist begleitet von einer deutlichen Änderung der physikalischen Eigenschaften wie spezifisches Volumen, Elastizitätsmodul, Wärmekapazität, thermomechanische Eigenschaften und Brechungsindex. Der Schmelzpunkt (T_m ; festes und flüssiges Polymer im Gleichgewicht) amorpher Polymere ist durch teilkristalline Polymerbereiche definiert. Hierbei liegt T_g immer niedriger als T_m .

Man unterscheidet:

Polymere, die sich bei Raumtemperatur (T_a) im festen Glaszustand befinden, mit $T_g, T_m > T_a$. Beispiele sind isotaktisches Polystyrol: $T_g = 85\text{ °C}$ / $T_m = 240\text{ °C}$; Polyäthylenterephthalat: $T_g = 69\text{ °C}$ / $T_m = 265\text{ °C}$; Polyhexamethylenadipamid: $T_g = 53\text{ °C}$ / $T_m = 265\text{ °C}$; Polytetrafluorethylen: $T_g = 126\text{ °C}$ / $T_m = 325\text{ °C}$).

Polymere, die sich im weichen kautschukähnlichen Zwischenzustand befinden, ($T_m > T_a > T_g$). Beispiele sind Niederdruckpolyäthylen: $T_g = -70\text{ °C}$ / $T_m = 139\text{ °C}$; isotaktisches Polypropylen: $T_g = -18\text{ °C}$ / $T_m = 186\text{ °C}$.

Polymere, die sich im flüssigen viskosen Zustand befinden ($T_a > T_m, T_g$; Beispiele sind Polydimethylsiloxan:

$T_g = -121\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $T_m = -40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1,4-cis-Polybutadien: $T_g = -95\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $T_m = 2\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Hieraus läßt sich ableiten, daß die Kohäsion und somit kalter Fluß eines Klebers mit hochviskosen, permanent klebenden Polymerstrukturen ausschlaggebend von der Glasübergangstemperatur der eingesetzten Polymere beeinflusst wird.

Kalter Fluß umschreibt eine Materialeigenschaft. Die davon betroffenen Materialien beginnen während der Lagerung zu fließen ohne speziellen Einflüssen ausgesetzt zu sein und können demzufolge als hochviskose Flüssigkeiten betrachtet werden.

Es ist aus der Praxis bekannt, daß TTS und DTS oftmals zu kaltem Fluß neigen. Dieser führt dazu, daß ein Pflaster während seiner Lagerung mit dem Primärpackmittel verklebt und nachfolgend nur noch schwer entnommen werden kann. Ein weiteres Problem besteht darin, daß Pflaster mit kaltem Fluß nach ihrer Applikation schwarze Ränder, Kleberrückstände, auf der Applikationsfläche hinterlassen, die sich teilweise nur unter intensiven Reinigungsmaßnahmen entfernen lassen.

WO 86/00814 sowie US 5,186,938 beschreiben die Möglichkeit, kalten Fluß von Glyceroltrinitrat enthaltenden, selbstklebenden, von Polyacrylsäure abgeleiteten Polymeren dadurch zu verbessern, daß die Polymere quervernetzt werden. Zur Quervernetzung werden beispielsweise divalente Metallionen oder Melamin eingesetzt. Dadurch entsteht ein kohärentes Netzwerk, welches wesentlich weniger zu kaltem Fluß neigt als das Ausgangspolymer. Eine Vernetzung, die sich positiv auf die Kohäsion auswirkt, hat aber einen negativen Einfluß auf die Klebrigkeit, welche sich dadurch verschlechtert.

Letzteres ist eine allgemeingültige Faustregel. Die Erfinder des bekannten Verfahrens versuchen das Problem dadurch zu lösen, daß sie das Agens, welches die Quervernetzung bewirkt, nur in einer relativ geringen Menge einsetzen, um eine Mindestklebrigkeit zu gewährleisten. Das Problem an der geschilderten Vorgehensweise besteht darin, daß der Grad der Quervernetzung exakt eingestellt werden muß, um optimale Systemeigenschaften zu gewährleisten.

Um nicht von der durch den Grad der Quervernetzung bedingten Empfindlichkeit der Kohäsion und Klebrigkeit abhängig zu sein, wird mit EP 0 856 311 A1 und DE 197 06 824 C1 eine andere Vorgehensweise vorgeschlagen. Um die Kohäsion der Matrix zu verbessern, ohne die Klebkraft auf der Haut zu reduzieren, werden Systeme vorgeschlagen, die aus mindestens zwei Schichten bestehen. Das Besondere hierbei ist, daß die Schichten zwar die gleiche Polymerzusammensetzung und die gleiche Konzentration an gelösten Inhaltsstoffen aufweisen, sich aber im Grad ihrer Quervernetzung unterscheiden. Während eine Schicht mit niedrigerem Quervernetzungsgrad die Hauthaftung gewährleistet, reduziert eine andere Schicht mit höherem Quervernetzungsgrad den kalten Fluß. Die Quervernetzung erfolgt in bekannter Weise, beispielsweise durch Zusatz von Metallionen oder reaktiven Reagenzien sowie durch Elektronenbestrahlung oder Bestrahlung mit UV-Licht.

Eine andere Möglichkeit zur Verbesserung der Kohäsion ist aus DE 40 20 144 C2 bekannt. Diese beschreibt eine Möglichkeit, den kalten Fluß ohne Einsatz von Reagenzien zur Quervernetzung zu verbessern. Hierzu wird dem selbstklebenden Basispolymer ein weiteres, nichtklebendes, aber filmbildendes Polymer zugesetzt. Das filmbildende Polymer, welches in der Regel durch ein hohes Molekulargewicht charakterisiert

ist, ergibt eine wesentliche Verbesserung der Kohäsion d s Systems.

Die beschriebenen Verfahren zur Verbesserung der Kohäsion sind nur bedingt anwendbar. Beispielsweise sind nicht alle klebenden und damit zur Herstellung von selbstklebenden TTS bzw. DTS geeigneten Polymere quervernetzbar. Auch die Zumischung von kohäsionsverbessernden Polymeren ist aus Kompatibilitätsgründen nicht immer möglich.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Verbesserung der Kohäsion zwecks deutlicher Reduzierung des kalten Flusses bereitzustellen, welches die bisher beobachteten Schwierigkeiten und technischen Grenzen wenigstens größtenteils überwindet und zu einer hohen Bioverfügbarkeit der enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe führt.

Die Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch einen geschichteten Aufbau des TTS bzw. DTS gelöst.

Hierbei unterscheiden sich die verschiedenen Schichten durch ihre Glasübergangstemperatur (T_g). Die Schicht(en) mit der (den) höheren Glasübergangstemperatur(en) führt (führen) zu einer Verbesserung der Kohäsion des gesamten Systems. Demzufolge ist der kalte Fluß reduziert, so daß das Problem, daß die TTS bzw. DTS während der Lagerung mit dem Primärpackmittel verkleben sowie nach ihrer Applikation schwarze Ränder infolge Kleberrückständen auf der Applikationsfläche hinterlassen, nicht mehr in Erscheinung tritt bzw. stark reduziert ist. Ferner werden Inkompatibilitäten dadurch vermieden, daß die eingesetzten Polymere in unterschiedlichen Schichten vorliegen und so ihre Interaktion im wesentlichen auf die Grenzflächen beschränkt bleibt. In

günstigen Fällen kann dabei auf eine Quervernetzung verzichtet werden.

Weitere Ausgestaltungen der Erfindung sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen.

Dabei kann eine der Schichten zugleich als Steuerungsmittel für die Wirkstofffreigabe ausgebildet sein.

Weiterhin sieht das Verfahren nach der Erfindung vor, daß zumindest eine der Schichten als Wirkstoffreservoir ausgebildet und angeordnet ist.

Schließlich umfaßt ein Verfahren zur Herstellung des therapeutischen Systems die Schritte, daß wenigstens zwei polymerhaltige Schichten aufeinander laminiert werden, wobei die Schichten Polymere enthalten, die sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

Eine Verwendung des therapeutischen Systems nach der Erfindung dient zur topischen oder transdermalen Abgabe von Wirkstoffen an die Haut eines Organismus.

Eine beispielhafte, schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Systems ist aus der Figur 1 erkennbar.

Darin ist ein Ausführungsbeispiel gezeigt, welches aus fünf Schichten (a bis e) besteht. Die Schichten sind:

- a) Rückschicht
- b) Matrix 1a mit einem als Tg1 gekennzeichneten Polymer,
- c) Matrix 2 mit einem als Tg2 gekennzeichneten Polymer,
- d) Matrix 1b mit einem als Tg1 gekennzeichneten Polymer,
- e) Schutzschicht, ablösbar, wobei $Tg2 > Tg1$ ist.

Beispiel:

Zur Bereitung der Matrix 1a wurden 25,0 g eines Polymers auf der Basis der Methacrylsäure (Eudragit® L100) in 16,1 g Ethanol gelöst. Nach der vollständigen Auflösung des Methacrylsäurepolymers wurden zu dieser Vorlösung die Wirk-

stoffe Estradiol (925,0 mg) und Norethisteronacetat 5,25 g) gegeben und erneut gerührt, bis die Wirkstoffe aufgelöst waren. Danach wurden nacheinander 38,84 g einer Kleberlösung (Lösung eines selbstklebenden Polymers auf der Basis von Polyacrylsäureestern in Ethylacetat, 51,0 Gew.-%; Durotak[®] 387-2287), 11,50 g eines Klebrigkeit vermittelnden Harzes (Hercolyn[®] D), 7,5 g Glycerin sowie 6,0 g einer Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat (4 Gew.-%) gegeben und nachfolgend homogenisiert. Die resultierende Masse hatte einen Feststoffgehalt von 45 Gew.-%. Diese Masse wurde sodann auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN100) mittels Filmziehgerät in einer Schichtdicke von 250 µm aufgetragen und unter definierten Bedingungen getrocknet (30 min bei 50 °C). Der getrocknete Film wurde mit einer flexiblen Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN15) abgedeckt, welche die spätere Rückschicht darstellte. Die Matrix 1b wurde in analoger Weise gefertigt mit dem Unterschied, daß die abschließende Abdeckung mit einer flexiblen Polyesterfolie ausgesetzt wurde. Zur Bereitung der Matrix 2 wurden zuerst 30,0 g eines hochmolekularen Polymers auf der Basis von Methacrylsäureester (Plastoid[®] B) in Ethylacetat gelöst, so daß eine 30 Gew.-%ige Lösung resultierte. Diese Lösung wurde auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan[®] RN100) mittels Filmziehgerät in einer Schichtdicke von 250 µm aufgetragen und unter definierten Bedingungen getrocknet (30 min bei 50 °C).

Nach Vorliegen der getrockneten Matrices wurde von der Matrix 1a die silikonisierte Polyesterfolie entfernt und auf die Matrix 2 kaschiert. Anschließend wurde die silikonisierte Polyesterfolie von der Matrix 2 entfernt und mit der Matrix 1b kaschiert. Es resultierte ein System, umfassend die Schichten: a) Rückschicht (Hostaphan[®] RN15), b) Matrix

1a, c) Matrix 2, d) Matrix 1b und e) Schutzfolie (Hostaphan® RN100). Das System ist schematisch in Fig. 1 wiedergegeben.

Zur Beurteilung des kalten Flusses wurde die genannte Formulierung und eine Formulierung, welche nur die Matrices 1a und 1b enthielt, unter definierten Bedingungen (40 °C, 75 % relativer Feuchte) eingelagert. Das Laminat ohne Matrix 2 zeigte bereits nach einem Monat starken kalten Fluß. Im Gegensatz dazu war ein solcher bei dem Laminat mit Matrix 2 nicht zu beobachten.

A N S P R Ü C H E

1. Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf der Haut mit mindestens zwei polymerhaltigen Schichten, dadurch gekennzeichnet, daß die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

2. Therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten ein hochmolekulares Polymer enthält, welches filmbildende Eigenschaften besitzt.

3. Therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten zugleich als Steuerungsmittel für die Wirkstofffreigabe ausgebildet ist.

4. Therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten als Wirkstoffreservoir ausgebildet und angeordnet ist.

5. Verfahren zur Herstellung des therapeutischen Systems nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens zwei polymerhaltige Schichten aufeinander laminiert werden, wobei die Schichten Polymere enthalten, die sich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden.

6. Verwendung des therapeutischen Systems nach einem der vorangegangenen Ansprüche zur topischen oder transdermalen Abgabe von Wirkstoffen an die Haut eines Organismus.

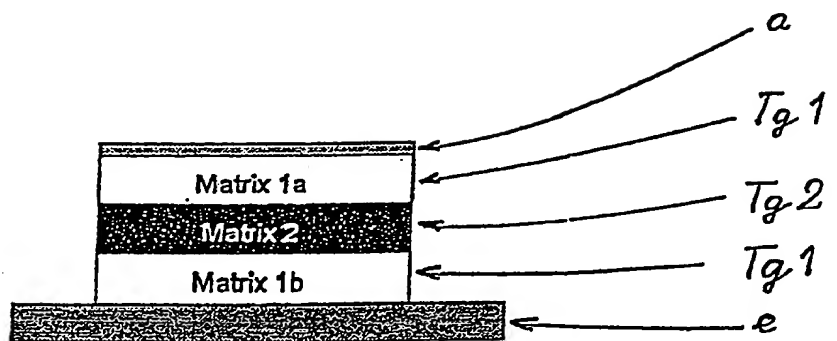


FIG. 1

29/830300
5060

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/13899 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/07900**

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. August 2000 (14.08.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 238.8 25. August 1999 (25.08.1999) **DE**

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 30. August 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BERTHOLD, Achim**
[DE/DE]; Erfurter Str. 1, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE AND COMPRISING AT LEAST TWO POLY-
MEROUS LAYERS

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT MINDESTENS ZWEI POLYMERHALTI-
GEN SCHICHTEN

(57) Abstract: The invention relates to a therapeutic system containing an active substance for the application on the skin which
contains at least two polymeric layers. Said therapeutic system is characterized in that the polymers used for the individual layers
differ in terms of their glass transition temperature.

(57) Zusammenfassung: Wirkstoffhaltiges therapeutisches System zur Applikation auf die Haut, enthaltend mindestens zwei po-
lymerhaltige Schichten, dadurch gekennzeichnet, dass die für die verschiedenen Schichten eingesetzten Polymere sich in ihrer Glas-
übergangstemperatur unterscheiden.

WO 01/13899 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 06 824 C (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 26 March 1998 (1998-03-26) cited in the application	1,3-6
Y	the whole document	2
Y	EP 0 464 573 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 8 January 1992 (1992-01-08) the whole document & DE 40 20 144 A 9 January 1992 (1992-01-09) cited in the application -/-	2
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*S* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29 March 2001</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10/04/2001</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Benz, K</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 00/07900

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 32 31 400 A (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) 10 March 1983 (1983-03-10) claims 11-4,6-8 page 9, line 7 - line 23 page 21; example 2 -----	1,3-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19706824 C	26-03-1998	AU 727257 B	07-12-2000
		AU 6295998 A	09-09-1998
		WO 9836740 A	27-08-1998
		EP 0966273 A	29-12-1999
		NO 993965 A	17-08-1999
EP 464573 A	08-01-1992	DE 4020144 A	09-01-1992
		AT 164769 T	15-04-1998
		CA 2045290 A	26-12-1991
		DE 59108962 D	14-05-1998
		DK 464573 T	11-01-1999
		ES 2116989 T	01-08-1998
		FI 913072 A	26-12-1991
		IE 912181 A	01-01-1992
		JP 2700362 B	21-01-1998
		JP 4230212 A	19-08-1992
		NO 301049 B	08-09-1997
		US 5306503 A	26-04-1994
DE 3231400 A	10-03-1983	JP 1332198 C	14-08-1986
		JP 58035112 A	01-03-1983
		JP 60059208 B	24-12-1985
		JP 1332199 C	14-08-1986
		JP 58035113 A	01-03-1983
		JP 60059209 B	24-12-1985
		GB 2105990 A, B	07-04-1983
		US 5151271 A	29-09-1992

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 06 824 C (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 26. März 1998 (1998-03-26) in der Anmeldung erwähnt	1, 3-6
Y	das ganze Dokument	2
Y	EP 0 464 573 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 8. Januar 1992 (1992-01-08) das ganze Dokument & DE 40 20 144 A 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt	2

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07900

Im Recherchenb richt angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19706824 C	26-03-1998	AU 727257 B	07-12-2000
		AU 6295998 A	09-09-1998
		WO 9836740 A	27-08-1998
		EP 0966273 A	29-12-1999
		NO 993965 A	17-08-1999
EP 464573 A	08-01-1992	DE 4020144 A	09-01-1992
		AT 164769 T	15-04-1998
		CA 2045290 A	26-12-1991
		DE 59108962 D	14-05-1998
		DK 464573 T	11-01-1999
		ES 2116989 T	01-08-1998
		FI 913072 A	26-12-1991
		IE 912181 A	01-01-1992
		JP 2700362 B	21-01-1998
		JP 4230212 A	19-08-1992
		NO 301049 B	08-09-1997
		US 5306503 A	26-04-1994
DE 3231400 A	10-03-1983	JP 1332198 C	14-08-1986
		JP 58035112 A	01-03-1983
		JP 60059208 B	24-12-1985
		JP 1332199 C	14-08-1986
		JP 58035113 A	01-03-1983
		JP 60059209 B	24-12-1985
		GB 2105990 A, B	07-04-1983
		US 5151271 A	29-09-1992